

Explore by Document Identifier started at: Wed Nov 3, 2004 at 11:25 AM

Explored by Document Identifier in CAPLUS.

CAPLUS Answers
1 for DE4307883

Copyrights:

CAPLUS: Copyright 2004 ACS (The UK patent material in this product/service is UK Crown copyright and is made available with permission. (C) Crown Copyright. The French (FR) patent material in this product/service is made available from Institut National de la Propriete Industrielle (INPI).)

REGISTRY: Copyright 2004 ACS (Some records contain information from GenBank(R). See also: Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Rapp B.A., Wheeler D.L. Genbank. Nucl. Acids Res. 28(1):15-18 (2000). Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.)

CASREACT: Copyright 2004 ACS (In addition to reactions indexed by CAS, CASREACT contains reactions derived from the following sources: ZIC/VINITI database (1974-1991) provided by InfoChem, INPI data prior to 1986, and Biotransformations database compiled under the direction of Professor Dr. Klaus Kieslich.)

CHEMLIST, CHEMCATS: Copyright 2004 ACS

Bibliographic Information

Use of antiretroviral drugs for treatment of motor neuron diseases. Westarp, Martin Egon; Kornhuber, Hans Helmut. (Germany). Ger. Offen. (1993), 6 pp. CODEN: GWXXBX DE 4307883 A1 19930923 Patent written in German. Application: DE 93-4307883 19930312. Priority: DE 92-4207863 19920312. CAN 120:153741 AN 1994:153741 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

Patent Family Information

Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
DE 4307883	A1	19930923	DE 1993-4307883	19930312

Priority Application

DE 1992-4207863	19920312
-----------------	----------

Abstract

Nucleoside analogs and other antiretroviral agents are useful for treatment of diseases of motor neurons, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spinal muscular atrophy, and progressive bulbar paralysis. Thus, administration of zidovudine (500 mg/day orally for 2-10 mo) to ALS patients reversed the elevation in serum creatine kinase level characteristic of ALS in 8 of 10 patients.



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 43 07 883 A 1**

51 Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/70
A 61 K 31/55
A 61 K 31/505
A 61 K 31/86
A 61 K 31/445
A 61 K 31/47
// (A 61 K 31/70,
31:55,31:505,31:66,
31:445,31:47)

DE 43 07 883 A 1

30 Innere Priorität: 32 33 31
12.03.92 DE 42 07 863.6

71 Anmelder:
Westarp, Martin-Egon, Dr. med., 7900 Ulm, DE

74 Vertreter:
Pöhner, W., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 97070
Würzburg

72 Erfinder:
Westarp, Martin-Egon, Dr.med., 7900 Ulm, DE;
Kornhuber, Hans-Helmut, Prof. Dr.med., 7906
Blaustein, DE

54 Verwendung antiretroviraler Substanzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung motorneuronaler Erkrankungen

57 Nukleosidanaloge Substanzen, nämlich Azidothymidin und/oder Didesoxydidehydro-thymidin und/oder Didesoxycytidin und/oder Didesoxyinosin und/oder Kombinationen hiervon sowie deren Derivate werden zur Herstellung eines Arzneimittels als antiretrovirales Therapeutikum zur Bekämpfung motorneuronalen Erkrankungen vorgeschlagen.

DE 43 07 883 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung antiretroviraler Substanzen gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

Zunächst zur Erläuterung der im Oberbegriff angegebenen Verbindungen. Durch den Begriff "Azidothymidin" wird in chemischer Hinsicht eine Substanz bezeichnet, die sich als 3'-Azido-2'-Desoxythymidin darstellt. Es handelt sich um ein Analogon des Thymidins, welches eines der vier in die DNS eingebauten Nukleoside darstellt. Dabei unterscheidet sich das Azidothymidin von Thymidin durch die Substitution der OH-Gruppe an der 3'-Stellung des Desoxyzuckers durch eine Azido-Gruppe. Diese Substanz trägt die INN-Bezeichnung Zidovudin. Sie ist bekannt und wird eingesetzt zur Bekämpfung des Aids-Virus (humanes Immundefekt-Virus = HIV) im Sinne einer Wachstums- und Vermehrungshemmung.

Die Wirkungsweise ist wie folgt: In der menschlichen Zelle wird das AZT (=Azidothymidin) mittels der zellulären Thymidin-Kinase durch Übertragung eines Phosphorsäurerestes in das AZT-Monophosphat überführt. Durch anschließende Thymidilat-Kinase erfolgt die Umwandlung in das Diphosphat und durch weitere Zellenzyme in das eigentlich wirksame Virostatikum, das AZT-Triphosphat.

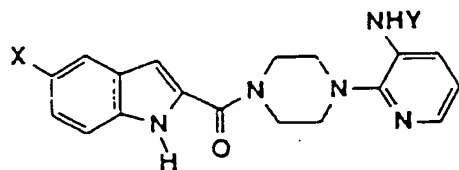
Die reverse Transkriptase des HIV wird durch das AZT-Triphosphat kompetitiv gehemmt, so daß das eigentliche Substrat, das Thymidin-Triphosphat von der reversen Transkriptase verdrängt wird. Einerseits wird hierdurch die Syntheseleistung dieses Enzyms reduziert, andererseits wird das AZT-Triphosphat selbst in die DNS eingebaut. Aufgrund der Tatsache, daß an die Azidogruppe des AZT's kein weiterer DNS-Baustein angehängt werden kann, führt dies zum Kettenabbruch. Auf diese Weise wird die Umschreibung der Retrovirus-RNS in Retrovirus-DNS verhindert, so daß kein komplettes Virus-Genom entsteht, das in das Erbgut der Zelle integriert werden könnte. Damit wird die Zelle vor einer latenten Infektion geschützt und die Virusvermehrung gestoppt.

Die im Oberbegriff angegebene Stoffbezeichnung "Nevirapin-Dipyridodiazepinon" ist die Kurzbezeichnung der exakten, den Stoff beschreibenden chemischen Formel:

6,11-dihydro-11-cyclopropyl-4-methyldipyrido(2,3-b:2',3'-e) (1,4)diazepin-6-one.

Die angegebene Tetrahydro. Imidazo. Benzodiazepin (TIBO)-Verbindungen sind von komplexer chemischer Struktur und wurden deshalb nur mit ihren amtlichen Prüfnummern bezeichnet. Lediglich vertreten läßt sich bei der letzten angegebenen Struktur der Tetrahydro. Imidazo. Benzodiazepinthion-Verbindung R82913 die chemische Formel anzugeben: (+)-(5S) 4, 5, 6,7-tetrahydro-9-chloro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo(4,5,1-jk) (1,4)benzodiazepin-2(1H)thione.

Die verschiedenen Bisheteroarylpiperazine sind in ihrem chemischen Aufbau durch die nachfolgend angegebenen Strukturformeln wiedergegeben. Zur Erläuterung ist anzumerken, daß der Buchstabe E die Abkürzung für den Ester der entsprechenden Verbindung bedeutet.



X

Y

U-85961

U-87201

H

OCH₃CH₂CH₃CH₂CH₃

U-88204

U-88352

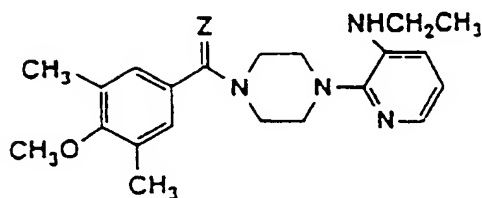
U-88353

H

F

OCH₃CH(CH₃)₂CH(CH₃)₂CH(CH₃)₂

Pyridylpiperazine



U-80493E

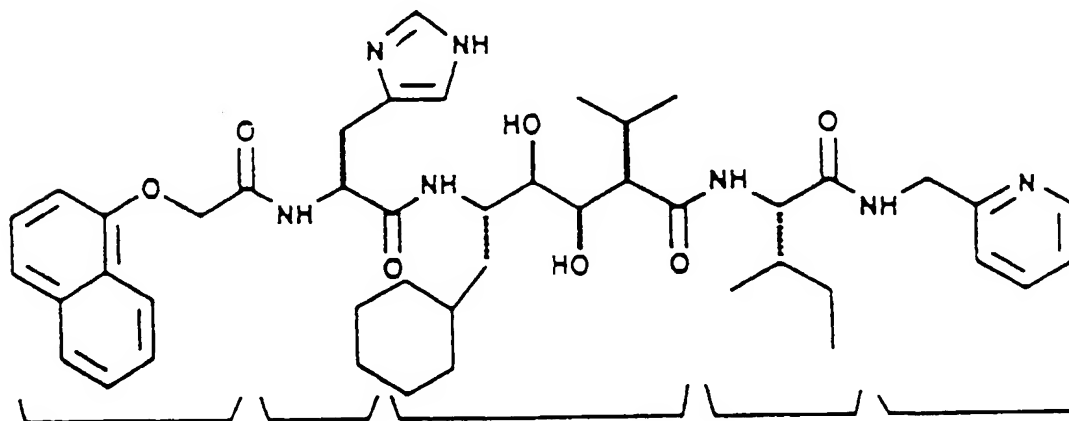
Z = H,H

In Worten ist die Verbindung mit der Prüfnummer U-88204 wie folgt zu charakterisieren:
(1-(3-(1-isopropylamino)-2-pyridinyl)-4-(1-H-indol-2-yl)carbonyl)piperazin).

Die Substanz mit der Prüfnummer U-80493-E charakterisiert sich als N-ethyl-2-((4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl)-1-piperazinyl)-3-pyridinamin.

Die Prüfsubstanz mit der Nummer U-75875 meint im Sinne der Erfindung eine chemische Substanz mit der Formel:

N-(N-(N-(N-(1-naphthoxyacetyl)-5-amino-3,4-dihydroxy-2-isobutyl-7-methyloctanoyl)isoleucyl)-2-pyridylmethylamin. Die Strukturformel der Substanz mit der Prüfnummer U-75875 ist wie folgt:



Noa- His- Cha Ψ [CHOHCHOH]Val- Ile- Amp

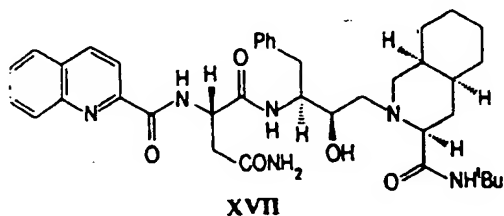
Die identische Struktur läßt sich ebenfalls beschreiben durch die chemische Zusammensetzung:
N-naphthoxyacetyl-His-(5S)-amino-6-cyclohexyl-(3R,4R)-dihydroxy-(2R)-isopropylhexanoyl-Ile-Amp.

Als Nachbarverbindungen sollen ausdrücklich jene Substanzen, bei welchen der 1-naphthoxyacetyl-Rest durch einen Phenoxyacetyl-Rest ersetzt ist, so daß die chemische Formel nunmehr lautet
Phenoxyacetyl-His-(5S)-amino-6-cyclohexyl-(3R,4R)-dihydroxy-(2R)-isopropylhexanoyl-Ile-Amp.

Zur Klarstellung ist anzumerken, daß die mit der Bezeichnung 3-Mercapto-D-valin bezeichnete Substanz mitunter als (D-)Penicillamin ebenso wie die Substanz Ammonium-5-tungsto-2-antimoniat als Hetero-Poly-Anion 23 bezeichnet wird.

Die ausführliche Formel der mit Isoquinolin-Proteaseinhibitor Ro-31-8959 bezeichneten Substanz ist Quinolin-2-carbonyl-Asn-Phehydroxyethylamin (CHOH in R-Konfiguration)-(4aS,8aS)-decahydro-3(S)-isoquinolin-carbonyl.NH-tert-butyl, deren Kurzschreibweise Qc.Asn-Phe. Ψ -(CH(OH)CH₂N)DIQ.NH^tBu lautet. Die Strukturformel ist:

QC.Asn.Phe Ψ [CH(OH)CH₂N]DIQ.NH^tBu



Die Nachbarverbindung, bei der das Dekahydroisoquinolincarbonyl durch Piperidin-2(S)-carbonyl ersetzt ist, trägt demnach die Kurzbezeichnung QC.Asn.Phe. Ψ (CH(OH)CH₂N)PIC.NH^tBu. Bei jenem Derivat bei dem die Übergangshydroxylgruppe in S-Konformation angeordnet ist, ist die Kurzbezeichnung der Substanz Ac-Ser-Leu-Asn-Phe. Ψ (CH(OH)CH₂N)Pro-Ile-Val-OMe.

Schließlich wird mitunter die Verbindung N-Acetylcystein (NAC) auch als (R)-2-Acetamido-3-mercaptopropionsäure und Pentoxifyllin als 1-(5-Oxoheptyl)theobromin bezeichnet. Das Trichosanthin ist ein Compound-Q aus chinesischen Kürbispflanzen Trichosanthes kirilowii, mit der Prüfnummer GLQ-223. Die Substanz 2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one ist die Prüfsubstanz L-696229. Das Semi-naphthoquinon mit der Prüfnummer A-80915A ist aus Streptomyces aculeolatus gewonnen.

Motorneuron-Erkrankungen sowie ihre Unterformen als amyotrophe Lateralsklerose (ALS), spinale Muskelatrophie und progressive Bulbärparalyse stellen eine Erkrankungsgruppe dar, die nicht wirksam behandelbar

oder schon gar nicht heilbar ist und deshalb immer mit dem Tod enden.

Hiervon ausgehend hat sich die Erfindung die Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung motorneuroner Erkrankungen zur Aufgabe gemacht. Es fanden sich im Blut von Motorneuronalpatienten erhöhte Reaktivitäten gegen retrovirale Elemente wie Humane Spuma Retroviren.

5 Gelöst wird diese Aufgabe durch die im Anspruch 1 angegebenen Merkmale.

Der Begriff "Antiretrovirale Substanz" umfaßt gemäß üblicher Terminologie die reversen Transkriptase-Hemmer als auch, als Teilmenge hiervon, die Nukleosidanalogen Substanzen. Die Wirkung der nukleosianalogen Retroviostatika besteht damit in der Hemmung der reversen Transkriptase. Andere der Substanzen sind hinsichtlich ihres Wirkprinzips Inhibitoren des tat-(transcriptional activator transacting), bei der eine Hemmung der reversen Transkriptase nicht zwingend vorliegen muß. Eine weitere Gruppe antiretroviraler Substanzen stellen die Protease-Inhibitoren dar, die nicht über die reverse Transkriptase wirken. Andere der im Oberbegriff genannten antiretroviralen Substanzen haben in klinischen Untersuchungen Wirkungen gegen HIV gezeigt.

Ausgangspunkt vorliegender Überlegungen war die auf den Erfinder zurückgehende Erkenntnis, daß Antikörper gegen humane Retroviren bei amyotropher Lateralsklerose (ALS)-Patienten vermehrt auftreten, hierbei insbesondere der humane Spuma-Retrovirus (HSRV) und Visna-Virus, das ebenfalls humaninfektiös ist, des weiteren sind die zirkulierenden Immunkomplexe bei amyotropher Lateralsklerose (ALS)-Patienten oft und stark erhöht. Diese Erkenntnisse gehen unmittelbar auf den Erfinder zurück und sind in sich in der Vorbereitungsphase zur Veröffentlichung befindenden wissenschaftlichen Artikeln niedergelegt. Als Fundstellen werden angegeben:

20 Westarp ME et al.: Human spuma retrovirus antibodies in patients with amyotrophic lateral sclerosis, Neurol Psychiatr Brain Res 1992

Westarp ME et al.: Retroviral interference with neuronotrophic signalling in human motor neuron disease?, Arch Ital Biol 1992

25 Westarp ME et al.: Dermal, serological and CSF changes in amyotrophic lateral sclerosis with and without intrathecal interferon beta treatment, Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992.

Weiter konnte der Erfinder feststellen, daß amyotrophe Lateralsklerose (ALS)-Patienten um so länger leben, je jünger sie sind, so daß in soweit eine Parallele zu HIV-Infizierten besteht:

30 Westarp ME et al.: Amyotrophic lateral sclerosis: dermal and body fluid alterations with and without intrathecal interferon beta treatment, Neurol Psychiatr Brain Res 1992 (1:1-4 und 1:65-75).

Weiter ist bekannt, daß Spuma-Viren das Immunsystem verändern können, was den letztlich erfolglosen Kampf des Immunsystems des Motorneuron-Patienten erklären könnte.

Auch gegen Visna-Retrovirale Antigen zeigten die Seren von ALS-Kranken erhöhte Reaktionen in einem indirekten ELISA-Test (Abb. 1). Die auffällige Häufung positiver spumaretroviraler Tests bei Motorneuronalpatienten zeigt Abb. 2 im Vergleich zu anderen Ulmer Patienten. Abb. 3 zeigt Besonderheiten des Immunstatus von ALS-Patienten, insbesondere bei Nachweis von Spuma-retroviralen Antikörpern.

Ausgehend von diesen weitgehend durch den Erfinder erkannten Zusammenhänge hat sich zunächst die Vermutung ergeben, daß ein Retrovirus, d. h. ein infektiöses oder anders übertragbares oder endogenes aber auch retrovirusähnliche Elemente (wie z. B. HERV = human endogenous retrovirus-like element) Verursacher der Motorneuron-Erkrankung und auch der Unterformen amyotrophe Lateralsklerose (ALS), spinale Muskelstrophie und progressive Bulbärparalyse sei.

45 Um welche Art Retrovirus es sich hierbei handelt, ob es sich also im speziellen um ein humanes Spuma-Retrovirus (HSRV), ein verwandtes Retrovirus oder ein anderes Retrovirus wie Maedi-Visna-verwandte Lentiviren handelt, kann dahinstehen.

Auf dieser Grundlage wurde die Durchführung eines individuellen Therapieversuches an zehn amyotrophen Lateralsklerose (ALS)-Patienten vorgenommen, die zum Teil hohe und zum Teil keine Antikörper gegen HSRV aufwiesen. Verabreicht wurden 500 mg Zidovudin p.o./d für 2 bis 10 Monate. Nachdem sich bei AIDS-Patienten die Virustiter, positive Mikrophagenkulturen und die T-Helfer-Lymphozyten in den Behandlungsgruppen mit 300, 600 und 1500 mg/d Zidovudin nicht unterscheiden, wurde für das vermutlich für die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wesentlich mitverantwortliche humane Retrovirus angenommen, daß es auf 500 mg/d Zidovudin empfindlich sei, zumal bei dieser niedrigen Dosierung wesentlich weniger Nebenwirkungen der sogenannten Nukleosidanalog-Substanzen zu befürchten waren.

Zu den Wirkungen des Versuches ist zunächst folgendes zu erläutern:

55 Infolge des Muskelfaserunterganges bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) steigt die Serum-Kreatinkinase, ein in der Muskelzelle beheimatetes Enzym, an. Allerdings fällt dieser Wert auch wieder ab, wenn nur noch wenig Muskelmasse übrig ist. Dennoch eignet sie sich in kurzfristigen Zeitspannen von Tagen und Wochen und einigen Monaten ohne weiteres bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) als Maß für den motorneuro-axonalen Schaden, der zum Muskeluntergang führt.

60 Je höher der CK-Wert ist, um so aktiver ist, kurzfristig gesehen, der Krankheitsprozeß. Dieser Wert der Serum-Kreatinkinase sank bei allen Patienten der Therapiegruppe unmittelbar binnen weniger Tage (2-10 Tage). Diese Abnahme des CK-Wertes war bei allen Patienten gleichmäßig bei der nächsten Blutkontrolle meßbar, ohne daß die Patienten ihren Tagesablauf verändert hatten.

65 Die Ergebnisse dieses Versuches sind in einer Graphik wiedergegeben, welche das Resultat, genauer den Wert der Kreatinkinase (gemessen in units per liter) nach der Gabe von Zidovudin (= Azidothymidin) über die Zeit graphisch aufzeigt.

Die beigefügte Abbildung zeigt den Verlauf der Serum-Kreatinkinase (CK) bei acht verschiedenen Patienten, deren Namen mit den Buchstabenkombinationen LG, LP, HM, SH, HF, MK, UE und JR abgekürzt sind. Die

jeweiligen Meßpunkte sind — soweit ein weiterer Graph aufgetragen ist — als Sterne eingezeichnet und der Tag des Beginns der Verabreichung von Zidovudin ist durch die Pfeilspitze angegeben. Nach einem in der Gruppe signifikanten Abfall am Beginn der Behandlung ist mit zunehmender Dauer der Behandlung ein erneuter Anstieg zu verzeichnen, der auf eine Resistenzentwicklung zurückzuführen sein könnte, wie er vom HIV-Erreger her allgemein geläufig ist.

Im Falle der Patienten LP und UE wurde zusätzlich die zirkulierenden Immunkomplexe (circulating immune complexes = CIC) gemessen und in den Kurvenverlauf aufgetragen, da diese Werte bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) oft und stark erhöht sind, eine weitere Parallele zur HIV-Infektion.

Aus humanen HIV-Zellkulturversuchen ist bekannt, daß auch die anderen Nukleosidanaloge gemäß Anspruch 1 die retrovirale reverse Transkriptase hemmen, zu einem Kettenabbruch führen und damit Wachstum und Proliferation des Erregers eindämmen. In ersten Tierversuchen, unterschiedlich je nach Testsystem, zeigen mehr oder weniger alle genannten Nukleosidanaloge eine antiretrovirale oder retrovirostatische Wirkung.

Da Zidovudin das einzige bisher auf dem deutschen Markt zur Anwendung beim Menschen zugelassene Nukleosidanalog ist, mußte zum jetzigen Zeitpunkt von einem Therapieversuch mit anderen Nukleosidanalogen abgesehen werden.

Nach Zulassung des ddl (Didanosin^{INN}, Videx^R) bekam Patient LP nach Wiederaansteigen der CIC 300mg/Tag ddl verordnet, worauf die Immunkomplexe erneut auf niedrignormale Werte absanken.

Patentansprüche

1. Verwendung von antiretroviralen Substanzen, nämlich Azidothymidin und/oder Didesoxydidehydrothymidin und/oder Didesoxycytidin und/oder Didesoxyinosin und/oder 3-Deaza-Adenosin und/oder (+) und (–) enantiomeres 2'-deoxy-3'-ThiaCytidine (3TC) und/oder 3TC-5'-triphosphat (3TCTP) und/oder Racemisches 2'-deoxy-3'-thiacytidine und/oder Fluorothymidin (FLT) und/oder Trifluorothymidin (TFT) und/oder Hydroxy. ethoxymethyl. phenylthio. thymidin-(HEPT–) Reverse-Transkriptase-Hemmer und/oder Ribavirin und/oder Nevirapin-Dipyridodiazepinon und/oder TIBO-Verbindungen mit den Prüfnummern L697, L661 und R18893 und/oder Tetrahydro, Imidazo, Benzodiazepin-thion-Verbindung mit der Prüfnummer R82913 und/oder 5-ethyl-1-ethoxy-methyl-6(phenylthio) uracil und/oder 5-ethyl-1-benzyloxymethyl-6(phenylthio)uracil und/oder Bisheteroarylpiperazine mit den Prüfnummern U-87201-Ester, Prüfnummer U-88204, Prüfnummer U-30493-Ester sowie die Derivate mit den Prüfnummern U-85961, U-87201, U-88352 und U-88353 und/oder Liponsäure und/oder Alpha-Liponsäure (1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure und \pm alpha-1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure) und/oder Amitriptylin und/oder Amitriptylinoxid und/oder Substanzen mit der Prüfnummer U-75875 sowie Nachbarverbindungen hierzu, in denen der 1-naphthoxyacetyl-Rest durch einen Phenoxyacetyl-Rest ersetzt ist und/oder 7-chloro-5-(2-pyrryl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(H)-on und/oder 3-Mercapto-D-valin und/oder Ammonium-5-tungsto-2 und/oder Isoquinolin-Proteaseinhibitor mit der Prüfnummer Ro-31-8959 sowie dessen Nachbarverbindung in der das Dekahydroisoquinolincarboxyl durch Piperidin-2(S)-carbonyl ersetzt ist oder bei der sich die Übergangshydroxylgruppe in S-Konformation befindet und/oder Foscarnet-Phosphonoameisensäure und/oder Phosphonoazetessigsäure-Analoge und/oder Desoxynojirimycin (DNJ) oder Butyl-Desoxynojirimycin und/oder Dextran sulfate (DexSO₄) und/oder Dehydroepiandrosteron-EL-10 und/oder Oxothiazolidin-4-Carboxylat und/oder N-Acetylcystein (NAC) und/oder Trichosanthin und/oder Hypericin und/oder Pentoxifyllin und/oder 12-desoxy-Phorbol-12-Desoxyphorbol-13-azetat "Prostratin" und/oder 12-Desoxyphorbol-13-phenylazetat "dPP" und/oder Tetradecanoylphorbol-Azetat und/oder 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid und/oder 2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one und/oder Semi-naphthoquinon mit der Prüfnummer A-80915A und/oder analoge oder spiegelbildliche retrovirale Antisense-Ribonukleinsäure (RNA) analog oder spiegelbildlich zu Sequenzen mit Homologie zu Spumaviren oder Visnaviren oder Spuma/Visna-verwandten endogenen retrovirus-ähnlichen Sequenzen und/oder Kombinationen hiervon sowie deren Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als Therapeutikum bei motorneuronalen Erkrankungen dient.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die motorneuronale Erkrankung die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die motorneuronalen Erkrankung die spinale Muskelatrophie ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die motorneuronale Erkrankung die progressive Bulbärparalyse ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

